- (19) Weltorganisation für geistiges Eigentum Internationales Büro
- ON PO
- | COLUM | COLUMN | COLUM | COLUMN | COL
- (43) Internationales Veröffentlichungsdatum 17. Juli 2003 (17.07.2003)
- **PCT**

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer WO 03/057694 A1

(51) Internationale Patentklassifikation7:

\_\_\_\_

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/EP02/14756

C07D 451/10

(22) Internationales Anmeldedatum:

24. Dezember 2002 (24.12.2002)

(25) Einreichungssprache:

Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache:

Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:

102 00 943.0

12. Januar 2002 (12.01.2002) DE

- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BRANDENBURG, Jörg [DE/DE]; Wenzel-Jaksch-Strasse 32, 65199 Wiesbaden (DE). PFRENGLE, Waldemar [DE/DE]; Stresemannstrasse 56, 88400 Biberach (DE). RALL, Werner [DE/DE]; Beethovenstrasse 33, 88441 Mittelbiberach (DE).
- (74) Gemeinsamer Vertreter: BOEHRINGER INGEL-HEIM PHARMA GMBH & CO. KG; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

- (81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN. IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, I.S., MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

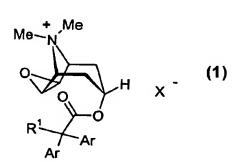
#### Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der f
  ür Änderungen der Anspr
  üche geltenden Frist; Ver
  öffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

- (54) Title: METHOD FOR PRODUCING SCOPINE ESTERS
- (54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON SCOPINESTERN

O 03/057694 A1



- (57) Abstract: The invention relates to a novel method for producing the scopine esters of general formula (1), wherein X and the groups  $R^1$  and Ar may be defined as in the claims and in the description.
- (57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung von Scopinestern der allgemeinen Formel (1), worin X' und die Reste R¹ und Ar die in den Ansprüchen und in der Beschreibung genannten Bedeutungen haben können.

WO 03/057694 PCT/EP02/14756

#### Verfahren zur Herstellung von Scopinestern

Die Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung von Scopinestern der allgemeinen Formel 1

5

worin X - und die Reste R<sup>1</sup> und Ar die in den Ansprüchen und in der Beschreibung genannten Bedeutungen haben können.

#### Hintergrund der Erfindung

10 Anticholinergika können bei einer Vielzahl von Erkrankungen therapeutisch sinnvoll eingesetzt werden. Hervorzuheben sind hier beispielsweise die Therapie von Asthma oder COPD (chronic obstructive pulmonary disease = chronisch obstruktive Lungenerkrankung). Zur Therapie dieser Erkrankungen werden beispielsweise durch die WO 92/16528 Anticholinergika vorgeschlagen, die ein Scopin-, Tropenol- oder auch Tropin-Grundgerüst aufweisen.

Die der WO 92/16528 zugrunde liegende Aufgabe zielt auf die Bereitstellung von anticholinerg wirksamen Verbindungen, die durch eine lang andauernde Wirksamkeit gekennzeichnet sind. Zur Lösung dieser Aufgabe werden durch die WO 92/16528 unter anderem Benzilsäureester des Scopins, Tropenols oder auch Tropins offenbart.

Zur Therapie chronischer Erkrankungen ist es häufig wünschenswert, Arzneimittel mit einer längeren Wirkungsdauer bereitzustellen. Hierdurch kann in der Regel gewährleistet werden, daß die zur Erzielung des therapeutischen Effekts erforderliche Konzentration des Wirkstoffs im Organismus über einen längeren Zeitraum gegeben ist, ohne eine allzu häufige, wiederholte Gabe des Arzneimittels durchführen zu müssen. Die Applikation eines Wirkstoffs in längeren zeitlichen Abständen trägt im übrigen in hohem Maße zum Wohlbefinden des Patienten bei.

30 Besonders wünschenswert ist die Bereitstellung eines Arzneimittels, welches therapeutisch sinnvoll durch einmalige Applikation pro Tag (Einmalgabe) eingesetzt werden kann. Eine einmal pro Tag erfolgende Anwendung hat den Vorteil, daß der

Patient sich relativ schnell an die regelmäßige Einnahme des Medikaments zu bestimmten Tageszeiten gewöhnen kann.

Um als einmal täglich anwendbares Medikament zum Einsatz kommen zu können, sind an den zu applizierenden Wirkstoff besondere Anforderungen zu stellen. Zunächst sollte der nach Gabe des Arzneimittels erwünschte Wirkungseintritt relativ schnell erfolgen und im Idealfall über einen sich daran anschließenden längeren Zeitraum eine möglichst konstante Wirksamkeit aufweisen. Andererseits sollte die Wirkdauer des Arzneimittels einen Zeitraum von etwa einem Tag nicht wesentlich überschreiten. Im Idealfall zeigt ein Wirkstoff ein derart geartetes Wirkungsprofil, daß sich die Herstellung eines einmal täglich applizierbaren Arzneimittels, welches den Wirkstoff in therapeutisch sinnvollen Dosen enthält, gezielt steuern läßt.

Es wurde gefunden, daß die in der WO 92/16528 offenbarten Ester des Scopins,

Tropenols oder auch Tropins diesen erhöhten Anforderungen nicht genügen. Sie sind aufgrund ihrer extrem langen Wirkungsdauer, die den vorstehend genannten Zeitraum von etwa einem Tag deutlich überschreiten, nicht als Einmalgabe pro Tag therapeutisch nutzbar.

Anders als die beispielsweise in der WO 92/16528 offenbarten Verbindungen wird die Herstellung von einmal täglich applizierbaren, anticholinerg wirksamen Arzneimitteln möglich, wenn Scopinester der Formel 1

in denen X - und die Reste R<sup>1</sup> und Ar die nachstehend genannten Bedeutungen 25 haben können, zum Einsatz gelangen.

Neben den in der WO 92/16528 offenbarten Syntheseverfahren zur Herstellung von Scopinestern werden beispielsweise auch in der EP 418 716 A1 Verfahren zur Herstellung von Estern des Scopins offenbart. Diese im Stand der Technik bekannten Verfahren sind auch zur Herstellung der Verbindungen der Formel 1 anwendbar. Allerdings handelt es sich bei diesen synthetischen Zugängen um teilweise komplexere, aus mehreren Synthesschritten bestehende Vorgehensweisen.

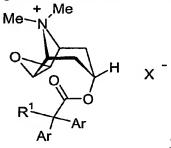
5

3

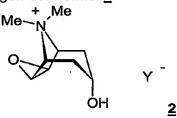
Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, ein Syntheseverfahren bereitzustellen, welches einen einfacheren synthetischen Zugang zu den Verbindungen der allgemeinen Formel 1 ermöglicht.

#### Detaillierte Beschreibung der Erfindung

Überraschenderweise wurde gefunden, daß Verbindungen der Formel 1

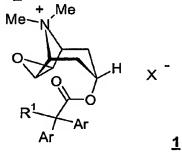


in denen X - und die Reste R1 und Ar die nachstehend genannten Bedeutungen haben können, in einem einzigen Reaktionsschritt erhalten werden können, wenn als 10 Ausgangsmaterial Verbindungen der Formel 2



zum Einsatz gelangen.

Dementsprechend betrifft die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Herstellung 15 von Verbindungen der Formel 1



worin

Χ-Chlor, Brom, Iod, Methansulfonat oder Trifluormethansulfonat;

 $R^1$ Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, CF<sub>3</sub> oder Fluor;

ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Phenyl, Naphthyl, 20 Ar Thienyl und Furyl, der gegebenenfalls ein- oder zweifach substituiert sein kann durch einen oder zwei Reste ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, Hydroxy, Fluor, Chlor, Brom oder CF<sub>3</sub>, bedeuten können,

dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der Formel 2

5

worin

Y - Chlor, Brom, Iod, Methansulfonat oder Trifluormethansulfonat bedeuten kann in einem Schritt mit einer Verbindung der Formel 3

$$R^{1}$$
 $Ar$ 
 $Ar$ 

10

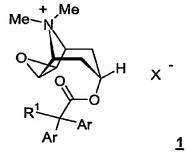
15

worin

R ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, O-N-Succinimid, O-N-Phtalimid, Phenyloxy, Nitrophenyloxy, Fluorophenyloxy, Pentafluorophenyloxy, Vinyloxy, 2-Allyloxy, -S-Methyl, -S-Ethyl und -S-Phenyl bedeutet und

die Reste  $\mathbb{R}^1$  und Ar eine der vorstehend genannten Bedeutungen haben können, umgesetzt wird.

Bevorzugt betrifft die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von 20 Verbindungen der Formel 1



worin

X - Brom, Methansulfonat oder Trifluormethansulfonat;

R<sup>1</sup> Hydroxy, Methyl, CF<sub>3</sub> oder Fluor;

5

Ar ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Phenyl, Thienyl und Furyl, bedeuten können,

dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der Formel 2

5 worin

Y - Brom, Methansulfonat oder Trifluormethansulfonat bedeuten kann in einem Schritt mit einer Verbindung der Formel <u>3</u>

$$R^{1}$$
  $Ar$   $Ar$   $3$ 

10

worin

R ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, O-N-Succinimid, O-N-Phtalimid, Vinyloxy und 2-Allyloxy bedeutet und die Reste R<sup>1</sup> und Ar eine der vorstehend genannten Bedeutungen haben können, umgesetzt wird.

Besonders bevorzugt betrifft die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel  $\underline{\mathbf{1}}$ 

20 worin

25

X - Brom, Methansulfonat oder Trifluormethansulfonat;

R<sup>1</sup> Hydroxy oder Methyl;

Ar Phenyl oder Thienyl bedeuten können, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der Formel 2

WO 03/057694

worin

5

10

Y - Brom, Methansulfonat oder Trifluormethansulfonat bedeuten kann in einem Schritt mit einer Verbindung der Formel 3

 $R^{1}$  Ar Ar 3

worin

R ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, O-N-Succinimid, O-N-Phtalimid, Vinyloxy und 2-Allyloxy, bevorzugt Vinyloxy und 2-Allyloxy, bedeutet und

die Reste R<sup>1</sup> und Ar eine der vorstehend genannten Bedeutungen haben können, umgesetzt wird.

Zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens kann wie nachfolgend beschrieben vorgegangen werden.

In einem ersten Schritt wird die Verbindung der Formel <u>3</u> in einem geeigneten organischen Lösmittel, vorzugsweise in einem polaren organischen Lösemittel, besonders bevorzugt in einem Lösemittel ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Acetonitril, Nitromethan, Formamid, Dimethylformamid, N-Methylpyrrolidinon,

20 Dimethylsulfoxid und Dimethylacetamid aufgenommen, wobei von vorstehend genannten Lösemitteln Dimethylformamid, N-Methylpyrrolidinon und Dimethylacetamid besonders bevorzugt sind. Erfindungsgemäß von besonderer Bedeutung sind Dimethylformamid und N-Methylpyrrolidinon, wobei letzteres besonders bevorzugt ist.

25

Pro Mol engesetzte Verbindung der Formel <u>3</u> gelangen vorzugsweise zwischen 0,5 und 2 L, besonders bevorzugt zwischen 0,75 und 1,5 L des genannten Lösemittels zum Einsatz.

Je nach Wahl der Verbindung der Formel 3 kann es gegebenenfalls sinnvoll sein, diese vor Umsetzung mit der Verbindung der Formel 2 zu aktivieren. Werden als Verbindung der Formel 3 solche Derivate eingesetzt, in denen R = OH bedeutet, ist

WO 03/057694 PCT/EP02/14756

7

beispielsweise der Einsatz entsprechender Aktivierungsreagenzien wie Carbonyldiimidazol, Carbonyldi-1,2,4-triazol, Dicyclohexylcarbodiimid oder Ethyldimethylaminopropylcarbodiimid erfindungsgemäß bevorzugt, wobei in diesem Zusammenhang die Verwendung von Carbonyldiimidazol besonders bevorzugt ist.

5 Pro Mol eingesetzte Verbindung 3 mit R=Hydroxy werden zwischen 1 - 2 Mol des Kopplungsreagenzes verwendet. Bevorzugt gelangen 1 - 1,5 Mol des Kopplungsreagenzes zum Einsatz. Gelangen vorstehend genannte Kopplungsreagentien, wie im Falle von R= Hydroxy bevorzugt, zum Einsatz wird die dann erhaltene Reaktionsmischung vorzugsweise in einem Temperaturbereich von 15-35°C, vorzugsweise bwi 20-25°C über einen Zeitraum von 1-8 Stunden, vorzugsweise 3-7 Stunden gerührt, bevor wie nachfolgend beschrieben weiter

Die Reaktionsmischung von <u>3</u> in vorstehend genanntem Lösemittel, gegebenenfalls nach Zusatz eines der vorstehend genannten Kopplungsreagenzien im Falle von R=Hydroxy, wird sodann auf eine Temperatur von kleiner 30°C, vorzugsweise auf eine Temperatur zwischen -20°C und 20°C, besonders bevorzugt auf eine Temperatur zwischen -10°C und 5°C eingestellt und mit der Verbindung der Formel <u>2</u> versetzt. Bezogen auf ursprünglich eingesetzte Verbindung <u>3</u> können stöchiometrische Mengen an Verbindung der Formel <u>2</u> zugegeben werden. Erfindungsgemäß bevorzugt liegt <u>3</u> allerdings im Vergleich zu <u>2</u> im Überschuß vor. Pro Mol eingesetzte Verbindung <u>3</u> gelangen erfindungsgemäß zwischen 0,5 und 1 Mol, vorzugsweise zwischen 0,7 und 0,95 Mol, besonders bevorzugt zwischen 0,75 und 0,9 Mol <u>2</u> zur Anwendung.

25

umgesetzt wird.

Vorstehend genannte Reaktionsmischung wird anschließend mit einer in einem der vorstehend genannten Lösemittel gelösten geeigneten Base versetzt. Hierbei können organische oder anorganische Basen zum Einsatz gelangen. Als organische Basen werden bevorzugt Alkaliimidazolide verwendet, welche besiepielsweise in situ aus den Alkalimetallen und Imidazol oder den Alkalimetallhydriden und Imidazol generiert werden können. Als Akaliimidazolide kommen bevorzugt Imidazolide des Lithiums, Natriums oder Kaliums in Betracht, wobei Natrium- oder Lithiumimidazolid erfindungsgemäß bevorzugt sind. Besonders bevorzugt gelangt Lithiumimidazolid zum Einsatz. Als anorganische Base kommen vorzugsweise Hydride des Lithiums, Natriums oder Kaliums in Betracht. Besonders bevorzugt wird als anorganische Base Natriumhydrid eingesetzt. Von allen vorstehend genannten Basen gelangt besonders bevorzugt Lithiumimidazolid zur Anwendung.

Sollen Verbindungen der Formel 1 erhalten werden, in denen R1 für Hydroxy steht

WO 03/057694 PCT/EP02/14756

8

steht, kann anstelle der vorstehend genannten basenkatalysierten Umsetzung auch eine Umesterung unter milderen Reaktionsbedingungen vorteilhaft erscheinen. Hierbei können vorteilhaft Zeolithe als Katalysatoren genutzt werden.

Wird die Umsetzung mit einer der vorstehend genannten Basen durchgeführt, werden pro Mol eingesetzte Verbindung 2 wenigstens stöchiometrische Mengen an Base eingesetzt. Bevorzugt werden pro Mol eingesetzte Verbindung 2 1 bis 1,5 Mol, vorzugsweise 1,1 bis 1,3 Mol Base verwendet. Wird die Base in Form einer Lösung zugegeben, was insbesondere im Falle der erfindungsgemäß bevorzugten und zuvor in situ generierten Base Lithiumimidazolid der Fall ist, gelangt hierfür vorzugsweise dasjenige Lösemittel zur Anwendung, welches bereits zur Durchführung der vorstehend genannten Schritte Verwendung findet. Pro Mol engesetzte Base gelangen vorzugsweise zwischen 0,3 und 1,3 L, besonders bevorzugt zwischen 0,5 und 1 L des genannten Lösemittels zum Einsatz. Nach beendeter Basenzugabe wird in einem Temperaturbereich von 15-35°C, vorzugsweise bwi 20-25°C über einen Zeitraum von 4-48 Stunden, vorzugsweise 8-36 Stunden gerührt.

Zu der so entstandenen Suspension wird bei konstanter Temperatur eine Säure H-X gegeben. Die Wahl der Säure bestimmt sich dabei nach dem Anion X- im

20 gewünschte Endprodukt der allgemeinen Formel 1. Insofern im Rahmen der vorliegenden Erfindung bevorzugt solche Verbindungen der allgemeinen Formel 1 synthetisiert werden, in denen X- für Bromid steht, wird die nachfolgende Vorgehensweise für die Herstellung der erfindungsgemäß bevorzugten Bromidhaltigen Endprodukte der Formel 1 beschrieben. Für den Fachmann ist ersichtlich, daß eine entsprechende Vorgehensweise durch Wahl des geeigneten Reagenzes H-X in analoger Art und Weise auch zur Herstellung solcher Verbindungen Verwendung finden kann, in denen X- nicht Bromid bedeutet.

Zur Herstellung von Verbindungen der Formel 1 mit X- = Bromid werden bezogen auf eingesetzte Verbindung der Formel 2 vorzugsweise 2 bis 4 Mol, bevorzugt 2 bis 3 Mol, besonders bevorzugt 2,2 bis 2,6 Mol Bromwasserstoff bei konstanter Temperatur gegeben. Der verwendete Bromwasserstoff kann hierbei entweder in gasförmiger Form oder in Form, vorzugsweise gesättigter, Lösungen zugegeben werden. Erfindungsgemäß bevorzugt erfolgt die Zugabe an Bromwasserstoff in
35 Eisessig gelöster Form. Besonders bevorzugt gelangt hierbei eine 33%-ige Bromwasserstoff-Lösung in Eisessig zum Einsatz. Nach beendeter Zugabe wird bei konstanter Temperatur, gegebenfalls auch unter Eiskühlung nachgerührt (zwischen 0,5 und 6 Stunden)

Abschließend wird die erhaltene Lösung mit einem unpolareren organischen Lösemittel, vorzugsweise mit einem Lösmittel ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Aceton, Toluol, n-Buthylacetat, Dichlormethan, Diethylether, Tetrahydrofuran und Dioxan, besonders bevorzugt Toluol oder Aceton versetzt.

5

Nach guter Durchmischung wird das auskristallisierte Produkt abgetrennt und mit dem vorstehend genannten unpolaren Lösemittel gewaschen. Zur Abtrennung wasserlöslicher Verunreinigungen kann das Rohprodukt mit wässerigen Bromidlösungen z.B. Natrium oder Kaliumbromidlösung behandelt werden.

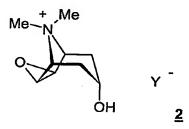
10

Eine weitergehende Reinigung der so erhaltenen Verbindungen der Formel <u>1</u> kann, sofern erforderlich, durch Chromatographie über Kieselgel oder mittels Umkristallisation aus geeigneten Lösemitteln wie z.B. niederen Alkoholen, wie beispielsweise Isopropanol erfolgen.

15

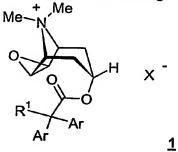
Durch die Verwendung der im Stand der Technik bekannten Verbindungen der Formel <u>2</u> als Ausgangsmaterialien zur Synthese der Strukturen der Formel <u>1</u> gelingt ein Zugang zu diesen anticholinerg wirksamen Strukturen in nur einem Reaktionsschritt.

20 Dementsprechend betrifft ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung die Verwendung von Verbindungen der Formel 2



worin

25 Y - Chlor, Brom, Iod, Methansulfonat oder Trifluormethansulfonat bedeuten als Ausgangsmaterial zur Herstellung von Verbindungen der Formel <u>1</u>



worin

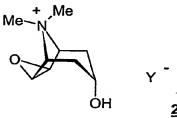
X - Chlor, Brom, Iod, Methansulfonat oder Trifluormethansulfonat;

R<sup>1</sup> Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, CF<sub>3</sub> oder Fluor,

Ar ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Phenyl, Naphthyl, Thienyl und Furyl, der gegebenenfalls ein- oder zweifach substituiert sein kann durch einen oder zwei Reste ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, Hydroxy, Fluor, Chlor, Brom oder CF<sub>3</sub>,

bedeuten können.

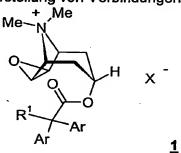
Bevorzugt betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung von Verbindungen der 10 Formel <u>2</u>



worin

5

Y - Brom, Methansulfonat oder Trifluormethansulfonat bedeuten als Ausgangsmaterial zur Herstellung von Verbindungen der Formel 1



15

worin

X - Brom, Methansulfonat oder Trifluormethansulfonat;

R<sup>1</sup> Hydroxy, Methyl, CF<sub>3</sub> oder Fluor;

Ar ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Phenyl, Thienyl und Furyl, bedeuten können.

Besonders bevorzugt betrifft die vorliegende die Verwendung von Verbindungen der Formel **2** 

WO 03/057694 PCT/EP02/14756

worin

Y - Brom, Methansulfonat oder Trifluormethansulfonat bedeuten als Ausgangsmaterial zur Herstellung von Verbindungen der Formel 1

5

worin

X - Brom, Methansulfonat oder Trifluormethansulfonat;

R<sup>1</sup> Hydroxy oder Methyl;

10 Ar Phenyl oder Thienyl bedeuten können.

Die nachfolgenden Beispiele dienen der Illustration exemplarisch durchgeführter Syntheseverfahren. Sie sind lediglich als mögliche, exemplarisch dargestellte Vorgehensweisen zu verstehen, ohne die Erfindung auf deren Inhalt zu beschränken.

#### Beispiel 1: 2,2-Diphenylpropionsäurescopinester-Methobromid:

Zu einer Lösung von 2,2-Diphenylpropionsäure (1629 g, 7,2 mol ) in N-Methylpyrrolidinon ( 9 L ) wird Carbonyldiimidazol (1206 g, 7,44 mol ) portionsweise zugegeben und anschließend für 5 Stunden bei Raumtemperatur (etwa 23°C) gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf –3°C abgekühlt. Scopinmethobromid (1501g, 6,0 mol ) wird zum Reaktionsgemisch gegeben. Anschließend wird eine Lösung von Lithiumimidazolid (hergestellt aus Lithiumhydrid ( 59,6g; 7,12 mol ) sowie Imidazol (490.2 g, 7,2 mol ) in 5 L N-Methylpyrrolidinon zugetropft. Es wird bei Raumtemperatur für 17 Stunden gerührt. Zur entstandenen Suspension wird Bromwasserstoff-Lösung (33% in Eisessig; 2460 ml, 14,25 mol ) bei 18-28°C unter Kühlung zugegeben. Die Suspension wird im Eisbad nachgerührt und anschließend mit Toluol ( 14 L ) versetzt. Es wird filtriert und der erhaltene Filterkuchen zweimal mit je 5500 ml 30%iger Kaliumbromidlösung aufgeschlämmt und abgesaugt. Die so erhaltene Substanz wird im Trockenschrank bei 40°C getrocknet. Ausbeute: 2359.3 g = 85.8 % d.Th.

15

Zur Reinigung wird das Rohprodukt (2100 g ) aus 35.7 L Isopropanol umkristallisiert. Ausbeute: 1562.2 g; farblose Blättchen;

In analoger Art und Weise kann in einem Syntheseschritt erhalten werden:

20

Beispiel 2:  $(1\alpha,2\beta,4\beta,5\alpha,7\beta)$ -7-[(Hydroxydi-2-thienylacetyl)oxy]-9,9-dimethyl-3-oxa-9-azoniatricyclo[3.3.1.0<sup>2,4</sup>]nonane-bromid

#### Patentansprüche

1) Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel 1

5

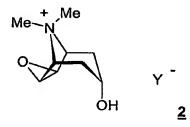
worin

X - Chlor, Brom, Iod, Methansulfonat oder Trifluormethansulfonat;

R<sup>1</sup> Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, CF<sub>3</sub> oder Fluor,

ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Phenyl, Naphthyl,
Thienyl und Furyl, der gegebenenfalls ein- oder zweifach substituiert sein kann durch einen oder zwei Reste ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C1-C4-Alkyl, C1-C4-Alkoxy, Hydroxy, Fluor, Chlor, Brom oder CF3, bedeuten können,

15 dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der Formel 2



worin

20

Y - Chlor, Brom, Iod, Methansulfonat oder Trifluormethansulfonat bedeuten kann,

in einem Schritt mit einer Verbindung der Formel 3

$$R^{1}$$
  $Ar$   $Ar$ 

worin

WO 03/057694 PCT/EP02/14756

14

- R ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, O-N-Succinimid, O-N-Phtalimid, Phenyloxy, Nitrophenyloxy, Fluorophenyloxy, Pentafluorophenyloxy, Vinyloxy, 2-Allyloxy, -S-Methyl, -S-Ethyl und -S-Phenyl bedeutet und
- 5 die Reste R<sup>1</sup> und Ar eine der vorstehend genannten Bedeutungen haben können, umgesetzt wird.
  - 2) Verfahren nach Anspruch 1, zur Herstellung von Verbindungen der Formel 1
- Brom, Methansulfonat oder Trifluormethansulfonat; 10 X ~
  - $R^1$ Hydroxy, Methyl, CF3 oder Fluor;
  - ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Phenyl, Thienyl und Furyl, bedeuten können.
- 15 dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der Formel 2, worin
  - Y Brom, Methansulfonat oder Trifluormethansulfonat bedeuten kann,

in einem Schritt mit einer Verbindung der Formel 3, worin

- ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, O-N-Succinimid, O-N-Phtalimid, Vinyloxy und 2-Allyloxy bedeutet und 20 die Reste R<sup>1</sup> und Ar eine der vorstehend genannten Bedeutungen haben können, umgesetzt wird.
- 3) Verfahren nach Anspruch 1 oder 2 zur Herstellung einer Verbindung der Formel 1, worin 25
  - X -Brom, Methansulfonat oder Trifluormethansulfonat:
  - R<sup>1</sup> Hydroxy oder Methyl;

35

- Phenyl oder Thienyl bedeuten können,
- 30 dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der Formel 2, worin
  - Brom, Methansulfonat oder Trifluormethansulfonat bedeuten kann, in einem Schritt mit einer Verbindung der Formel 3, worin
  - ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, O-N-Succinimid, O-N-Phtalimid, Vinyloxy und 2-Allyloxy, bevorzugt Vinyloxy und 2-Allyloxy, bedeutet und
  - die Reste R<sup>1</sup> und Ar eine der vorstehend genannten Bedeutungen haben können, umgesetzt wird.

4) Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung in einem organischen Lösmittel ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Acetonitril, Nitromethan, Formamid, Dimethylformamid, N-Methylpyrrolidinon, Dimethylsulfoxid und Dimethylacetamid durchgeführt wird.

5

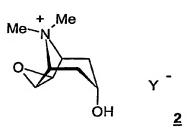
- Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß im Falle der Verwendung einer Verbindung der Formel 3, in der R = OH bedeutet, Aktivierungsreagenzien ausgewählt aus der Gruppe Carbonyldiimidazol, Carbonyldi-1,2,4-triazol, Dicyclohexylcarbodiimid und Ethyldimethylaminopropylcarbodiimid zur Anwendung gelangen.
- 6) Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung bei einer Temperatur von kleiner 30°C, vorzugsweise auf eine Temperatur zwischen -20°C und 20°C durchgeführt wird.

15

10

- 7) Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung in Gegenwart einer organischen oder anorganischen Base durchgeführt wird.
- Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß in dem Fall, in dem in den Verbindungen der Formel <u>1</u> R<sup>1</sup> für Hydroxy steht, die Umsetzung in Gegenwart von Zeolithe als Katalysator durchgeführt wird.
  - 9) Verwendung einer Verbindung der Formel 2

25



worin

- Y Chlor, Brom, Iod, Methansulfonat oder Trifluormethansulfonat bedeutet,
- 30 als Ausgangsmaterial zur Herstellung von Verbindungen der Formel 1

WO 03/057694 PCT/EP02/14756

worin

10

X - Chlor, Brom, Iod, Methansulfonat oder Trifluormethansulfonat;

R1 Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, CF<sub>3</sub> oder Fluor;

ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Phenyl, Naphthyl, Thienyl und Furyl, der gegebenenfalls ein- oder zweifach substituiert sein kann durch einen oder zwei Reste ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C1-C4-Alkyl, C1-C4-Alkoxy, Hydroxy, Fluor, Chlor, Brom oder CF3, bedeuten können.

# INTERMATIONAL SEARCH REPORT

Internation Application No PCT/EP 02/14756

| A CLASS                   | SIRCATION OF SUBJECT MATTER   |   |  |  |  |  |
|---------------------------|---|---|--|--|--|--|
| ÎPC 7                     | C07D451/10  |   |  |  |  |  |
| According                 | to International Patent Classification (IPC) or to both national class  | dification and IPC  |  |  |  |  |
| B. FIELDS                 | SEARCHED  |   |  |  |  |  |
| IPC 7                     | locumentation searched (classification system followed by classific $C07D$  | callon symbols)   |  |  |  |  |
| Documents                 | alion searched other than minimum documentation to the extent the   | at such documents are included  | In the fields searched   |  |  |  |
| Electronic o              | data base consulted during the international search (name of data   |   |  |  |  |  |
|                           | ternal, CHEM ABS Data   | occount, whele placetal, sea  | ran terms used)  |  |  |  |
| C. DOCUM                  | ENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT  |   |  |  |  |  |
| Category •                | Citation of document, with indication, where appropriate, of the  | relevant nassages   | Solomonto del constitución de la |  |  |  |
|                           |   |   | Relevant to claim No.  |  |  |  |
| A                         | WO 92 16528 A (BOEHRINGER INGELI<br>BOEHRINGER INGELHEIM KG (DE))<br>1 October 1992 (1992-10-01)<br>cited in the application<br>claims 1,10   | HEIM INT;   | 1,9  |  |  |  |
| A                         | EP 0 418 716 A (BOEHRINGER INGEL<br>BOEHRINGER INGELHEIM INT (DE))<br>27 March 1991 (1991-03-27)<br>cited in the application<br>claim 10  | HEIM KG;  | 1  |  |  |  |
| A,P                       | DE 100 64 816 A (BOEHRINGER INGE<br>PHARMA) 27 June 2002 (2002-06-27<br>claims 1,5,10   |   |  |  |  |  |
|                           |   | -/  |  |  |  |  |
| X Furthe                  | or documents are listed in the continuation of box C.   | X Patent family member  | ere are listed in annox.   |  |  |  |
| Special cate              | egories of cited documents :  |   |  |  |  |  |
| CONTAINE                  | t defining the general state of the art which is not<br>red to be of particular relevance<br>current but published on or after the international  | Or business care and life its   | after the international filing date conflict with the application but inciple or theory underlying the   |  |  |  |
| illing da                 | the stabilish the publication date of another collection each process of the stabilish the publication date of another collection date of another collection date of another collection date. | macine qui mineutità e steb.  | Minor cannot be considered to When the document is taken alone   |  |  |  |
| Committee                 | t referring to an oral disclosure, use, exhibition or   | "Y" document of particular rela<br>cannot be considered to the<br>document is combined with | vance; the claimed invention<br>nvolve an inventive step when the  |  |  |  |
| P" document<br>later that | t published prior to tho international filing date but<br>in the priority date claimed  | in the art.  "&" document member of the s   | being obvious to a person skilled  |  |  |  |
| Date of the ac            | tual completion of the international search   | Date of mailing of the Inte   |  |  |  |  |
|                           | April 2003  | 19/05/2003  |  |  |  |  |
| ame and ma                | iling address of the ISA<br>European Palant Office, P.B. 5818 Palentilaan 2<br>NL – 2280 HV Rijswijk  | Authorized officer  |  |  |  |  |
|                           | Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo ni,<br>Fax: (+31-70) 340-3016  | Hass, C   |  |  |  |  |

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internation pplication No
PCT/EP 02/14756

| C (Continu  | otion) POC: INTENTO CONCENTRATION   | PCT/EP 02/14756       |
|-------------|---|-----------------------|
| Category *  | ation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT  |                       |
| - Carcifory | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No. |
| A,P         | DE 100 50 995 A (BOEHRINGER INGELHEIM<br>PHARMA) 18 April 2002 (2002-04-18)<br>claims 1,12  | 1,9                   |
| A,P         | DE 100 50 994 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA) 18 April 2002 (2002-04-18) claims 1,11  | 1,9                   |
| A           | CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 95, no. 14, 5 October 1981 (1981-10-05) Columbus, Ohio, US; abstract no. 121207t, page 376; XP002239795 abstract & D. R. HEIDEMANN: J. PHARM. SCI., vol. 70, no. 7, 1981, pages 820-2, | 1                     |
| A           | M. WINDHOLZ (ED.) ET AL.: "THE MERCK INDEX, tenth edition" 1983, MERCK & CO., INC., RAHWAY, N. J., US XP002239794 page 1142, no. 7824   | 9                     |
|             | omitnuation of second sheet) (July 1992)  |                       |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Internatio Application No
PCT/EP 02/14756

| Cited in search report   Cable   Cab   | Patent document                                  | Publication | T        | · · · · · · · · · · · · · · · · · · · | 02/14/55            |
|--|--|-------------|----------|---------------------------------------|---------------------|
| AT 202778 T 15-07-2001 AU 662128 B2 24-08-1995 AU 662128 B2 24-08-1995 AU 662128 B2 24-08-1995 AU 1345792 A 21-10-1992 CCA 2105575 A1 16-09-1992 CCZ 9301917 A3 18-05-1994 DE 59209907 D1 09-08-2001 DK 579615 T3 17-09-2001 DK 579615 T3 17-09-2001 DK 579615 A1 26-01-1994 ES 2160577 T3 16-11-2001 FI 934000 A 13-09-1993 GR 3036792 T3 31-01-2002 HU 65132 A2 28-04-1994 IE 920815 A1 23-09-1993 II 101225 A 14-05-1996 JP 3352684 B2 03-12-2002 JP 6505718 T 30-06-1994 MX 9201139 A1 01-10-1992 MX 9201139 A1 01-10-1992 MX 9201139 A1 01-10-1992 MX 9201139 A1 01-10-1992 N0 933274 A 12-11-1993 NZ 241961 A 26-07-1995 PL 179673 B1 31-10-2000 PT 100234 A, B 30-07-1993 SG 43037 A1 17-10-1997 SK 94993 A3 06-04-1994 US 565431 A3 06-09-1993 US 565431 A3 06-09-1993 US 565431 A3 06-09-1993 EFP 0418716 A 27-03-1991 DE 3931001 A1 28-03-1991 AT 103914 T 15-04-1994 AU 64318300 A 18-04-1991 BG 61295 B2 36-04-1994 AU 64318300 A 18-04-1991 BG 61295 B2 36-04-1994 HU 60740 A2 28-10-1994 HU 60740 A2 28-10-1994 HU 20823 B 28-01-1994 HU 20823 B 15-01-1999 II 9550248 I 15-01-1999 II 95691 A 23-07-1996 FP 0418716 A1 27-03-1991 FF 0418716 A | cited in search report                           | date        |          | <u>``</u>                             | Publication<br>date |
| AU 1345792 A 21-10-1992 CA 2105575 A1 16-09-1992 CC 29301917 A3 18-05-1994 DE 5920907 D1 09-08-2001 DK 579615 T3 17-09-2001 WW 9216528 A1 01-10-1992 EP 0579615 A1 26-01-1994 ES 2160577 T3 16-11-2001 FI 934000 A 13-09-1993 GR 3036792 T3 31-01-2002 HU 65132 A2 28-04-1994 IE 920815 A1 23-09-1992 IL 101225 A 14-05-1996 JP 3352684 B2 03-12-2002 JP 6505718 T 30-06-1994 MX 9201139 A1 10-10-1992 NO 933274 A 12-11-1993 NZ 241961 A 26-07-1995 PL 179673 B1 31-01-2000 PT 100234 A, B 30-07-1993 SG 43037 A1 17-10-1997 SK 94993 A3 06-04-1994 US 5654314 A 05-08-1997 SK 94993 A3 06-04-1994 AU 6431890 A 18-04-1991 AU 6431890 A 18-04-1991 BG 61295 B2 30-04-1991 CC 9004523 A3 11-11-1993 AU 6431890 A 18-04-1991 BG 61295 B2 30-04-1991 CC 9004523 A3 11-11-1998 BG 61295 B2 30-04-1991 CC 9004523 A3 11-11-1998 BG 61295 B2 30-04-1991 BG 61295 | WO 9216528 A                                     | 01-10-1992  |          |                                       | 17-09-1992          |
| AU 1345792 A 21-10-1992 CA 2105575 A1 16-09-1992 CZ 9301917 A3 18-05-1994 DE 59209907 D1 09-08-2001 DK 579615 T3 17-09-2001 DK 579615 T3 17-09-2001 DK 579615 T3 17-09-2001 DK 579615 A1 26-01-1994 ES 2160877 T3 16-11-2001 FI 934000 A 13-09-1993 GR 3036792 T3 31-01-2002 HU 65132 A2 28-04-1994 IE 920815 A1 23-09-1992 IL 101225 A 14-05-1996 JP 3352684 B2 03-12-2002 JP 6505718 T 30-06-1994 MX 9201139 A1 01-10-1992 NO 93274 A 12-11-1993 NZ 241961 A 26-07-1995 PL 179673 B1 31-10-2000 PT 100234 A , B 30-07-1993 SE 43037 A1 77-10-1997 SK 94993 A3 06-04-1994 US 5654314 A 05-08-1997 ZA 9201875 A 13-09-1993  EP 0418716 A 27-03-1991 DE 3931041 A1 28-03-1991 AT 103914 T 15-04-1994 AU 642913 B2 04-11-1993 AU 6431890 A 18-04-11-1994 AU 643213 B2 04-11-1994 AU 643213 B2 04-11-1994 AU 643218 B1 15-01-1999 AU 10-10-10-10-10-10-10-10-10-10-10-10-10-1   |  |             |          |                                       |                     |
| CA 2105575 A1 16-09-1992 CZ 9301917 A3 18-05-1994 DE 59209907 D1 09-08-2001 DK 597615 T3 17-09-2001 DK 597615 T3 17-09-2001 WD 9216528 A1 01-10-1992 EP 0579615 A1 26-01-1994 ES 2160577 T3 16-11-2001 F1 3934000 A 13-09-1993 GR 3036792 T3 31-01-2002 HU 65132 A2 28-04-1994 IE 920815 A1 23-09-1992 IL 101225 A 14-05-1996 JP 3352684 B2 03-12-2002 JP 6505718 T 30-06-1994 MX 9201139 A1 01-10-1992 NO 933274 A 12-11-1993 NZ 24961 A 26-07-1995 PL 179673 B1 31-10-2000 PT 100234 A, B 30-07-1993 S6 43037 A1 17-10-1997 SK 94993 A3 06-04-1994 US 5654314 A 05-08-1997 SK 94993 A3 06-04-1994 US 5654314 A 05-08-1997 SK 94993 A3 13-09-1993 AU 6431890 A 18-04-11994 AU 642913 B2 04-11-1993 AU 6431890 A 18-04-11991 B6 61295 B2 30-04-1991 CZ 9004523 A3 11-11-1998 DD 297647 A5 16-01-1992 DE 59005250 D1 11-05-1994 DK 418716 T3 02-05-1994 HU 20823 A3 11-11-1998 HR 940723 A1 30-06-1994 HR 940723 A1 30-06-1994 HR 940723 A1 30-06-1994 HR 940723 A1 30-06-1997 HR 940723 A1 10-04-1991 ES 2052125 T3 01-07-1994 HR 940723 A1 10-04-1991 ES 2052125 T3 01-07-1994 HR 940723 A1 10-04-1991 II 95312 A1 28-01-1995 II 903342 A1 10-04-1991 II 96891 A 23-07-1996 HR 940723 A1 10-04-1991 II 95891 A 23-07-1996 PF 100236 A 18-04-1999 PF 100256 A1 10-04-1991 II 96304 A2 28-10-1992 PF 100256 A1 10-04-1991 II 96891 A 23-07-1996 PF 5502488 T 18-07-1996 PF 5502488 T 18-07-1997 PF 5502488 T 18-07-1997 PF 5502 |  |             |          |                                       |                     |
| CZ 9301917 A3 18-05-1994 DE 59209907 D1 09-08-2001 DK 579615 T3 17-09-2001 DK 579615 T3 17-09-2001 DK 9216528 A1 01-10-1992 EP 0579615 A1 26-01-1994 ES 2160577 T3 16-11-2001 F1 934000 A 13-09-1993 GR 3036792 T3 31-01-2002 HU 65132 A2 28-04-1994 IE 920815 A1 23-09-1992 IL 101225 A 14-05-1996 JP 3352684 B2 03-12-2002 JP 6505718 T 30-06-1994 MX 9201139 A1 01-10-1992 NO 93374 A 12-11-1993 NZ 241961 A 26-07-1995 PL 179673 B1 31-10-2000 PL 179673 B1 31-10-2000 PT 100234 A B 30-07-1993 SG 43037 A1 17-10-1997 SK 94993 A3 06-04-1994 US 5654314 A 05-08-1997 SK 94993 A3 06-04-1994 US 5654314 A 05-08-1997 CA 9201875 A 13-09-1993  EP 0418716 A 27-03-1991 DE 3931041 A1 28-03-1993 AU 642138 DA 18-04-1991 BG 61295 B2 30-04-11-1993 AU 64213 B2 04-11-1993 AU 64213 B2 04-11-1993 AU 64213 B2 04-11-1993 AU 64213 B2 04-11-1993 AU 64213 B2 104-1997 CA 2066248 A1 17-03-1991 BG 61295 B2 30-04-1997 BG 61295 B2 30-1995 B1 9012144 A JB  |  |             |          |                                       |                     |
| DE 59209907 D1 09-08-2001 DK 579615 T3 17-09-2001 DK 579615 T3 17-09-2001 WO 9216528 A1 01-10-1992 EP 0579615 A1 26-01-1994 ES 2160577 T3 16-11-2001 FI 934000 A 13-09-1993 GR 3036792 T3 31-01-2002 HU 65132 A2 28-04-1994 IE 920815 A1 23-09-1992 IL 101225 A 14-05-1996 JP 352684 82 03-12-2002 JP 6505718 T 30-06-1994 MX 9201139 A1 01-10-1992 NO 933274 A 12-11-1993 NZ 241961 A 26-07-1995 PL 179673 B1 31-10-2000 PT 100234 A , B 30-07-1993 SG 43037 A1 17-10-1997 SK 94993 A3 06-04-1994 US 5654314 A 05-08-1997 ZA 9201875 A 13-09-1993  EP 0418716 A 27-03-1991 DE 3931041 A1 28-03-1991 AT 103914 T 15-04-1994 AU 642913 B2 04-11-1993 AU 642913 B2 04-11-1993 AU 642913 B2 04-11-1993 AU 642913 B2 104-11-1993 AU 642913 B2 104-11-1993 AU 642913 B2 104-11-1993 AU 642913 B2 104-11-1994 DE 59005250 D1 11-05-1994 DF 59005250 D1 11-05-1994 DF 59005250 D1 11-05-1994 DF 9040525 A1 104-04-1991 DF 9040525 A1 104-04-1991 DF 9040525 A1 104-04-1991 DF 9040525 A1 10-07-1994 HU 208823 B 28-01-1994 HU 208823 B 28-01-1994 HU 208823 B 28-01-1994 HU 208823 B 28-01-1994 HU 208823 B 28-01-1999 IE 903342 A1 10-04-1991 IL 95691 A 23-07-1996 JP 7030074 B 05-04-1995 JP 7530074 B 05-04-1995 JP 7530074 B 05-04-1995 JP 7530074 B 10-01-1999 KR 164328 B1 15-01-1999 KR 164328 B1 15-01-1999 LU 90949 A9 30-10-2002 MX 9203150 A1 10-07-1995 NX 2235306 A 24-06-1997 PL 286900 A1 02-12-1991 PT 95312 A , B 22-05-1991 SK 452390 A3 04-11-1998  |  |             |          |                                       |                     |
| DK 579615 T3 17-09-2001 W0 9216528 A1 01-10-1992 EP 0579615 A1 26-01-1994 ES 2160577 T3 16-11-2001 FI 934000 A 13-09-1993 GR 3036792 T3 31-01-2002 HU 65132 A2 28-04-1994 IE 920815 A1 23-09-1992 IL 101225 A 14-05-1996 JP 3352684 B2 03-12-2002 JP 6505718 T 30-06-1994 MX 9201139 A1 01-10-1992 NO 933274 A 12-11-1993 NZ 241961 A 26-07-1995 PL 179673 B1 31-10-2000 PT 100234 A ,B 30-07-1993 SG 43037 A1 17-10-1997 SK 94993 A3 06-04-1994 US 5654314 A 05-08-1997 SK 94993 A3 06-04-1994 US 5654314 A 15-01-1999 US 5654314 A 15-01-1999 US 5654314 A 15-01-1999 CA 2066248 A1 17-03-1991 BG 61295 B2 30-04-11-1993 AU 6431890 A 18-04-1991 CA 2066248 A1 17-03-1991 CA 2066248 A1 17-03-1991 CC 9004523 A3 11-11-1998 DD 297647 A5 16-01-1992 DE 59005250 D1 11-05-1994 DK 418716 A1 27-03-1991 EF 0418716 A1 27-03-1991 EF 0406228 B 28-01-1992 HU 60740 A2 28-10-1992 HU 20823 B 28-01-1994 HU 907023 A1 30-06-1994 HU 907023 A1 30-06-1994 HU 907023 A1 30-06-1997 HU 60740 A2 28-10-1992 HU 20823 B 28-01-1992 HU 20823 B 28-01-1992 HU 20823 B 28-01-1994 HU 210612 B3 29-05-1995 IE 903342 A1 10-04-1991 IL 95691 A 23-07-1996 JP 75502438 T 28-04-1993 KR 168432 B1 15-01-1999 LU 90949 A9 30-10-2002 MX 9203150 A1 01-07-1994 NX 9203150 A1 01-07-1994 NX 9203150 A1 01-07-1999 LU 90949 A9 30-10-2002 MX 9203150 A1 01-07-1999 SK 452390 A3 04-11-1998   | İ  |             |          | 59209907 D1                           |                     |
| WO   9216528 A1   26-01-1994   |  |             |          | 579615 T3                             |                     |
| EP 0579615 A1 26-01-1994 ES 2160577 T3 16-11-2001 FI 934000 A 13-09-1993 GR 3036792 T3 31-01-2002 HU 65132 A2 28-04-1994 IE 920815 A1 23-09-1992 IL 101225 A 14-05-1996 JP 3352684 B2 03-12-2002 JP 6505718 T 30-06-1994 MX 9201139 A1 01-10-1992 N0 933274 A 12-11-1993 NZ 241961 A 26-07-1995 PL 179673 B1 31-10-2000 PT 100234 A, B 30-07-1993 SG 43037 A1 57-10-1997 SK 94993 A3 06-04-1994 US 5654314 A 05-08-1997 SK 94993 A3 06-04-1994 AU 642913 B2 04-11-1993 AU 6431890 A 18-04-11993 AU 6431890 A 18-04-11993 AU 6431890 A 18-04-11991 BG 61295 B2 30-04-11997 CA 2066248 A1 17-03-1991 C7 9004523 A3 11-11-1998 DD 297647 A5 16-01-1994 W0 9104252 A1 04-04-1994 W0 9104252 A1 04-04-1994 HU 208612 B1 04-01-1994 HR 940723 A1 30-06-1997 HU 208823 B 28-01-1994 HR 940723 A1 30-06-1997 HU 208823 B 28-01-1994 HU 208823 B 28-01-1995 IE 903342 A1 10-04-1991 IL 95691 A 23-07-1996 JP 7502438 T 28-04-1993 KR 168432 B1 15-01-1999 LU 90949 A9 30-10-2002 MX 9203150 A1 10-04-1991 IL 90949 A9 30-10-2002 MX 9203150 A1 10-10-1997 PL 286900 A1 02-12-1991 PT 95312 A, B 32-05-1997 PL 286900 A1 02-12-1991 PT 95312 A, B 32-05-1997 SK 452390 A3 04-11-1998   |  |             | WO       |                                       |                     |
| FI 934000 A 13-09-1993 6R 3036792 T3 31-01-2002 HU 65132 A2 28-04-1994 IE 920815 A1 23-09-1992 IL 101225 A 14-05-1996 JP 3352684 B2 03-12-2002 JP 6505718 T 30-67-1994 MX 9201139 A1 01-10-1992 N0 933274 A 12-11-1993 NZ 241961 A 26-07-1995 PL 179673 B1 31-10-2000 PT 100234 A, B 30-07-1993 S6 43037 A1 17-10-1997 SK 94993 A3 06-04-1994 US 5654314 A 05-08-1997 ZA 9201875 A 13-09-1993  EP 0418716 A 27-03-1991 DE 3931041 A1 28-03-1991 AT 103914 T 15-04-1994 AU 642913 B2 04-11-1993 AU 642913 B2 10-11-1999 CCA 2066248 A1 17-03-1991 CZ 9004523 A3 11-11-1998 DD 297647 A5 16-01-1992 DE 59005250 D1 11-05-1994 DK 418716 T3 02-05-1994 W0 9104252 A1 04-04-1991 EP 0418716 A1 27-03-1991 EF 2052125 T3 01-07-1994 AN 292013 A1 01-07-1992 AN 29203 A1 01-07-1998         |  |             |          |                                       |                     |
| GR   3036792 T3   33-01-2002     HU   65132 A2   28-04-1994     IE   920815 A1   23-09-1992     IL   101225 A   14-05-1996     JP   3352684 B2   03-12-2002     JP   6505718 T   30-06-1994     MX   9201139 A1   10-1992     N0   933274 A   12-11-1993     N0   933274 A   12-11-1993     N0   933274 A   12-11-1993     N0   933274 A   13-10-2000     PT   100234 A   B   30-07-1995     PL   179673 B1   31-10-2000     PT   100234 A   B   30-07-1993     S6   43037 A1   7-10-1997     SK   94993 A3   06-04-1999     S6   43037 A1   7-10-1999     SK   94993 A3   06-04-1999     AT   103914 T   15-04-1994     AU   6431890 A   18-04-1991     AU   6431890 A   18-04-1991     AU   6431890 A   18-04-1991     AU   6431890 A   18-04-1991     C7   9004523 A3   11-11-1998     D0   297647 A5   16-01-1992     DE   59005250 D1   11-05-1994     MO   9104252 A1   04-04-1991     EP   0418716 A1   27-03-1991     ES   2052125 T3   01-07-1994     HR   940723 A1   30-06-1997     HU   208823 B   28-01-1994     HU   208823 B   28-01-1994     HU   208823 B   28-01-1995     IE   903342 A1   10-04-1991     IL   95691 A   23-07-1996     JP   5502438 T   28-04-1995     NO   921002 A   13-03-1992     NO   921002 A   13-03-1993                                  |  |             |          |                                       |                     |
| HU 65132 A2 22-04-1994 IE 920815 A1 23-09-1992 IL 101225 A 14-05-1996 JP 3352684 B2 03-12-2002 JP 6505718 T 0-66-1994 MX 9201139 A1 01-10-1992 N0 933274 A 12-11-1993 NZ 241961 A 26-07-1995 PL 179673 B1 31-10-2000 PT 100234 A, B 30-07-1993 S6 43037 A1 17-10-1997 SK 94993 A3 06-04-1997 SK 94993 A3 06-04-1997 SK 94993 A3 06-04-1991 US 5654314 A 05-08-1997 ZA 9201875 A 13-09-1993  EP 0418716 A 27-03-1991 DE 3931041 A1 28-03-1991 AT 103914 T 15-04-1994 AU 642913 B2 04-11-1993 AU 6431890 A 18-04-1991 BG 61295 B2 30-04-11997 CA 2066248 A1 17-03-1991 CZ 9004523 A3 11-11-1998 DD 297647 A5 16-01-1992 DE 59005250 D1 1-05-1994 WO 9104252 A1 04-04-1991 EF P 0418716 A1 27-03-1991 ES 2052125 T3 01-07-1994 HU 208823 B 28-01-1992 HU 208823 B 28-01-1994 HU 208823 B 28-01-1995 IE 903342 A1 10-04-1991 IL 95691 A 23-07-1996 JP 7030074 B 05-04-1995 JP 5502438 T 28-04-1995 KR 168432 B1 15-01-1999 NO 921002 A 13-03-1996 JP 5502438 T 28-04-1995 JP 5502438 T 28-04-1995 JP 5502438 T 28-04-1995 NO 921002 A 13-03-1992 NO 921002 A 13-03-1992 NO 921002 A 13-03-1999 PT 95312 A, B 22-05-1991 ST 9011744 A, B 31-10-1997 SK 452390 A3 04-11-1998   |  |             |          |                                       |                     |
| FE   920815 A1   22-09-1992   IL   101225 A   14-05-1996   JP   3352684 B2   03-12-2002   JP   6505718 T   30-06-1994   MX   9201139 A1   01-10-1992   N0   933274 A   12-11-1993   NZ   241961 A   26-07-1995   PL   179673 B1   31-10-2000   PT   100234 A   B   30-07-1993   S6   43037 A1   77-10-1997   SK   94993 A3   06-04-1994   US   5654314 A   05-08-1997   ZA   9201875 A   13-09-1993   SF   9201875 A   13-09-1994   SF   9201875 A   13-09-1994   SF   9201875 A   13-09-1994   SF   9201875 A   13-09-1994   SF   9201875 A   13-09-1995   SF   9201875 A   13-09-1997   SF     |  |             |          |                                       |                     |
| IL 101225 A 14-05-1996  JP 3352684 B2 03-12-2002  JP 6505718 T 30-06-1994  MX 9201139 A1 01-10-1992  N0 933274 A 12-11-1993  NZ 241961 A 26-07-1995  PL 179673 B1 31-10-2000  PT 100234 A, B 30-07-1993  S6 43037 A1 17-10-1997  SK 94993 A3 06-04-1994  US 5654314 A 05-08-1997  ZA 9201875 A 13-09-1993  EP 0418716 A 27-03-1991 DE 3931041 A1 28-03-1991  AT 103914 T 15-04-1994  AU 642913 B2 04-11-1993  DB 297647 A5 18-04-1991  CA 2066248 A1 17-03-1991  CC 9004523 A3 11-11-1998  DD 297647 A5 16-01-1992  DE 59005250 D1 11-05-1994  DK 418716 T3 02-05-1994  MO 9104252 A1 04-04-1991  EF 0418716 A1 27-03-1991  ES 2052125 T3 01-07-1994  HU 60740 A2 28-10-1992  HU 208823 B 28-01-1994  HU 208823 B 28-01-1997  HU 60740 A2 28-10-1995  IE 903342 A1 10-04-1991  IL 95691 A 23-07-1996  JP 7030074 B 05-04-1995  JP 7030074 B 05-04-1995  JP 7030074 B 05-04-1995  LU 90949 A9 30-10-2002  MX 9203150 A1 10-07-1992  NO 921002 A 13-03-1992  NO 921002 A 13-03-1992  NO 921002 A 13-03-1992  NO 921002 A 13-03-1992  NO 921002 A 13-03-1997  PL 286900 A1 02-12-1991  PT 95312 A, B 22-05-1991  SK 452390 A3 04-11-1998  |  |             |          |                                       |                     |
| JP 3352684 B2 03-12-2002 JP 6505718 T 30-06-1994 MX 9201139 A1 01-10-1992 N0 933274 A 12-11-1993 NZ 241961 A 26-07-1995 PL 179673 B1 31-10-2000 PT 100234 A, B 30-07-1993 S6 43037 A1 17-10-1997 SK 94993 A3 06-04-1994 US 5654314 A 05-08-1997 ZA 9201875 A 13-09-1993  EP 0418716 A 27-03-1991 DE 3931041 A1 28-03-1991 AT 103914 T 15-04-1994 AU 6431890 A 13-09-1993 AU 6431890 A 18-04-1991 BG 61295 B2 30-04-11-1993 AU 6431890 A 18-04-1991 CZ 9004523 A3 11-11-1998 DD 297647 A5 16-01-1992 DE 59005250 D1 11-05-1994 DK 418716 T3 02-05-1994 DK 418716 T3 02-05-1994 HU 20823 A1 30-06-1997 HU 60740 A2 28-10-1991 HR 940723 A1 30-06-1997 HU 60740 A2 28-10-1994 HR 940723 A1 30-06-1997 HU 208823 B 28-01-1994 HR 940723 A1 30-06-1997 HU 208823 B 28-01-1994 HU 20823 B 28-01-1995 IF 903342 A1 10-04-1991 IL 95691 A 23-07-1996 JP 75502438 T 28-04-1993 KR 168432 B1 15-01-1999 NX 9203150 A1 10-07-1992 NX 9203150 A1 10-07-1997 PL 286900 A1 92-12-1991 PT 95312 A B 22-05-1991 SX 452390 A3 04-11-1998  | · ·  |             |          |                                       |                     |
| JP 6505718 T 30-06-1994 MX 9201139 A1 01-10-1992 N0 933274 A 12-11-1993 NZ 241961 A 26-07-1995 PL 179673 B1 31-10-2000 PT 100234 A, B 30-07-1993 S6 43037 A, B 30-07-1993 S6 43037 A, B 30-07-1993 S7 94993 A3 06-04-1994 US 5654314 A 05-08-1997 ZA 9201875 A 13-09-1993 EP 0418716 A 27-03-1991 DE 3931041 A1 28-03-1991 AT 103914 T 15-04-1994 AU 642913 B2 04-11-1993 AU 642913 B2 04-11-1993 BG 61295 B2 30-04-1991 BG 61295 B2 30-04-1991 CZ 9004523 A3 11-11-1998 DD 297647 A5 16-01-1992 DE 59005250 D1 11-05-1994 DK 418716 T3 02-05-1994 DK 418716 T3 02-05-1994 DK 418716 A1 04-04-1991 EP 0418716 A1 07-03-1991 EF 0418716 A1 07-03-1991 EF 0418716 A1 04-04-1991 EP 0418716 A1 27-03-1991 IE 903342 A1 10-04-1997 HU 208823 B 28-01-1994 HU 210612 B3 29-05-1995 IF 903342 A1 10-04-1991 IL 95691 A 23-07-1996 JP 7030074 B 05-04-1995 LU 90849 A9 30-10-2002 MX 9203150 A1 01-07-1992 NO 921002 A 13-03-1992 NO 921002 A 13-03-1997 PL 286900 A1 02-12-1991 PT 95312 A B 22-05-1991 SK 452390 A3 04-11-1998   |  |             |          |                                       |                     |
| MX 9201139 A1 01-10-1992 N0 933274 A 12-11-1993 NZ 241961 A 26-07-1995 PL 179673 B1 31-10-2000 PT 100234 A, B 30-07-1993 S6 43037 A1 17-10-1997 SK 94993 A3 06-04-1994 US 5654314 A 05-08-1997 ZA 9201875 A 13-09-1993 EP 0418716 A 27-03-1991 DE 3931041 A1 28-03-1991 AT 103914 T 15-04-1994 AU 642913 B2 04-11-1993 AU 6431890 A 18-04-1991 B6 61295 B2 30-04-1997 CA 2066248 A1 17-03-1991 CZ 9004523 A3 11-11-1998 DD 297647 A5 16-01-1992 DE 59005250 D1 11-05-1994 DK 418716 A1 27-03-1991 EF 0418716 A1 28-04-1993 EF 0418716 A1 28-04-11-1998   |  |             |          |                                       |                     |
| NZ 241961 A 26-07-1995 PL 179673 B1 31-10-2000 PT 100234 A ,B 30-07-1993 S6 43037 A1 17-10-1997 SK 9493 A3 06-04-1994 US 5654314 A 05-08-1997 ZA 9201875 A 13-09-1993  EP 0418716 A 27-03-1991 DE 3931041 A1 28-03-1991 AT 103914 T 15-04-1994 AU 642913 B2 04-11-1993 AU 6431890 A 18-04-19-1993 AU 6431890 A 18-04-19-1991 B6 61295 B2 30-04-1997 CA 2066248 A1 17-03-1991 CZ 9004523 A3 11-11-1998 DD 297647 A5 16-01-1992 DE 59005250 D1 11-05-1994 DK 418716 T3 02-05-1994 DK 418716 T3 02-05-1994 WO 9104252 A1 04-04-1991 EF 0418716 A1 27-03-1991 EF 0418716 A1 27-03-1991 HU 60740 A2 28-10-1992 HH 940723 A1 30-06-1997 HU 208823 B 28-01-1994 HU 208823 B 28-01-1994 HU 208823 B 28-01-1994 HU 208823 B 28-01-1994 HU 210612 B3 29-05-1995 IE 903342 A1 10-04-1991 IL 95691 A 23-07-1996 JP 7030074 B 05-04-1995 JP 5502438 T 28-04-1993 KR 168432 B1 15-01-1999 U 90949 A9 30-10-2002 MX 9203150 A1 01-07-1992 NO 921002 A 13-03-1999 PL 286900 A1 02-12-1991 PT 95312 A,B 22-05-1997 PL 286900 A1 02-12-1991 PT 95312 A,B 22-05-1991 SI 9011744 A,B B 31-10-1997 SK 452390 A3 04-11-1998  |  |             |          | 9201139 A1                            | 01-10-1992          |
| PL 179673 B1 31-10-2000 PT 100234 A, B 30-07-1993 S6 43037 A1 17-10-1997 SK 94993 A3 06-04-1994 US 5654314 A 05-08-1997 ZA 9201875 A 13-09-1993  EP 0418716 A 27-03-1991 DE 3931041 A1 28-03-1991 AT 103914 T 15-04-1994 AU 642913 B2 04-11-1993 AU 6431890 A 18-04-1991 B6 61295 B2 30-04-1997 CA 2066248 A1 17-03-1991 CZ 9004523 A3 11-11-1998 DD 297647 A5 16-01-1992 DE 59005250 D1 11-05-1994 DK 418716 T3 02-05-1994 DK 418716 T3 02-05-1994 DK 418716 T3 02-05-1994 HU 60740 A2 28-10-1991 ES 2052125 T3 01-07-1994 HR 940723 A1 30-06-1997 HU 60740 A2 28-10-1992 HU 208823 B 28-01-1994 HU 208823 B 28-01-1994 HU 210612 B3 29-05-1995 IE 903342 A1 10-04-1991 IL 95691 A 23-07-1996 JP 7030074 B 05-04-1991 IL 95691 A 23-07-1996 JP 7030074 B 05-04-1993 KR 168432 B1 15-01-1999 NO 921002 A 13-03-1992 NO 921002 A 13-03-1992 NZ 235306 A1 01-07-1992 NZ 235306 A1 01-07-1992 NZ 235306 A1 01-07-1992 NZ 235306 A1 01-07-1992 NZ 235306 A1 02-12-1991 PT 95312 A, B 32-05-1991 SI 9011744 A, B 31-10-1997 SK 452390 A3 04-11-1998   |  |             |          |                                       |                     |
| PT 100234 A , B 30-07-1993   |  |             |          |                                       |                     |
| SG 43037 A1 17-10-1997 SK 94993 A3 06-04-1994 US 5654314 A 05-08-1997 ZA 9201875 A 13-09-1993  EP 0418716 A 27-03-1991 DE 3931041 A1 28-03-1991 AT 103914 T 15-04-1994 AU 642913 B2 04-11-1993 AU 6431890 A 18-04-1991 B6 61295 B2 30-04-1997 CA 2066248 A1 17-03-1991 CZ 9004523 A3 11-11-1998 DD 297647 A5 16-01-1992 DE 59005250 D1 11-05-1994 W0 9104252 A1 04-04-1991 ES 2052125 T3 01-07-1994 HW 9104252 A1 04-04-1991 ES 2052125 T3 01-07-1994 HR 940723 A1 30-06-1997 HU 60740 A2 28-10-1992 HU 208823 B 28-01-1994 HU 210612 B3 29-05-1995 IE 903342 A1 10-04-1991 IL 95691 A 23-07-1996 JP 7030074 B 05-04-1995 JP 5502438 T 28-04-1993 KR 168432 B1 15-01-1999 UN 90949 A9 30-10-2002 MX 9203150 A1 01-07-1992 NO 921002 A 13-03-1992   |  |             | PL<br>PT |                                       |                     |
| SK 94993 A3 06-04-1994 US 5654314 A 05-08-1997 ZA 9201875 A 13-09-1993  EP 0418716 A 27-03-1991 DE 3931041 A1 28-03-1991 AT 103914 T 15-04-1994 AU 642913 B2 04-11-1993 AU 6431890 A 18-04-1991 B6 61295 B2 30-04-1997 CA 2066248 A1 17-03-1991 CZ 9004523 A3 11-11-1998 DD 297647 A5 16-01-1992 DE 59005250 D1 11-05-1994 DK 418716 T3 02-05-1994 W0 9104252 A1 04-04-1991 EP 0418716 A1 27-03-1991 ES 2052125 T3 01-07-1994 HR 940723 A1 30-06-1997 HU 60740 A2 28-10-1992 HU 208823 B 28-01-1994 HH 210612 B3 29-05-1995 IE 903342 A1 10-04-1991 IL 95691 A 23-07-1996 JP 7030074 B 05-04-1995 JP 7030074 B 05-04-1995 JP 5502438 T 28-04-1995 JP 7030074 B 05-04-1995 JP 5502438 T 28-04-1995 JP 5502438 T 28-04-1995 NO 921002 A 13-03-1992 NO 921002 A 13-03-1992 NO 921002 A 13-03-1992 NO 921002 A 13-03-1997 PL 286900 A1 01-07-1992 SK 452390 A3 04-11-1998  |  |             |          |                                       |                     |
| US 5654314 A 05-08-1997 ZA 9201875 A 13-09-1993  EP 0418716 A 27-03-1991 DE 3931041 A1 28-03-1991 AT 103914 T 15-04-1994 AU 642913 B2 04-11-1993 AU 6431890 A 18-04-1991 BG 61295 B2 30-04-1997 CA 2066248 A1 17-03-1991 CZ 9004523 A3 11-11-1998 DD 297647 A5 16-01-1992 DE 59005250 D1 11-05-1994 DK 418716 T3 02-05-1994 WO 9104252 A1 04-04-1991 EP 0418716 A1 27-03-1991 EF 0418716 A1 27-03-1991 ES 2052125 T3 01-07-1994 HR 940723 A1 30-06-1997 HU 60740 A2 28-10-1992 HU 208823 B 28-01-1994 HU 208823 B 28-01-1994 HU 208823 B 28-01-1994 HU 208823 B 28-01-1994 HU 208823 B 28-01-1995 IE 903342 A1 10-04-1991 IL 95691 A 23-07-1996 JP 7030074 B 05-04-1995 JP 5502438 T 28-04-1993 KR 168432 B1 15-01-1999 LU 90949 A9 30-10-2002 MX 9203150 A1 01-07-1992 NO 921002 A 13-03-1992 NO 921002 A 13-03-1992 NO 921002 A 13-03-1992 NO 921002 A 13-03-1992 SI 9011744 A , B 31-10-1997 SK 452390 A3 04-11-1998  |  |             |          |                                       | ·                   |
| EP 0418716 A 27-03-1991 DE 3931041 A1 28-03-1991 AT 103914 T 15-04-1994 AU 642913 B2 04-11-1993 AU 6431890 A 18-04-1997 CA 2066248 A1 17-03-1991 CZ 9004523 A3 11-11-1998 DD 297647 A5 16-01-1992 DE 59005250 D1 11-05-1994 DK 418716 T3 02-05-1994 DW 9104252 A1 04-04-1991 EP 0418716 A1 27-03-1991 EP 0418716 A1 27-03-1991 ES 2052125 T3 01-07-1994 HR 940723 A1 30-06-1997 HU 60740 A2 28-10-1992 HU 208823 B 28-01-1994 HH 210612 B3 29-05-1995 JF 903342 A1 10-04-1991 IL 95691 A 23-07-1996 JP 7030074 B 05-04-1995 JP 5502438 T 28-04-1993 KR 168432 B1 15-01-1999 LU 90949 A9 30-10-2002 MX 9203150 A1 01-07-1992 NO 921002 A 13-03-1992 NO 921002 A 13-03-1992 NO 921002 A 13-03-1992 NZ 235306 A 24-06-1997 PT 95312 A ,B 22-05-1991 SI 9011744 A ,B 31-10-1997 SK 452390 A3 04-11-1998  |  |             |          |                                       |                     |
| AT 103914 T 15-04-1994 AU 642913 B2 04-11-1993 AU 6431890 A 18-04-1991 BG 61295 B2 30-04-1997 CA 2066248 A1 17-03-1991 CZ 9004523 A3 11-11-1998 DD 297647 A5 16-01-1992 DE 59005250 D1 11-05-1994 DK 418716 T3 02-05-1994 WO 9104252 A1 04-04-1991 EP 0418716 A1 27-03-1991 ES 2052125 T3 01-07-1994 HR 940723 A1 30-06-1997 HU 60740 A2 28-10-1992 HU 208823 B 28-01-1994 HU 210612 B3 29-05-1995 IE 903342 A1 10-04-1991 IL 95691 A 23-07-1996 JP 7030074 B 05-04-1995 JP 5502438 T 28-04-1993 KR 168432 B1 15-01-1999 LU 90949 A9 30-10-2002 MX 9203150 A1 01-07-1992 NO 921002 A 13-03-1992 NZ 235306 A 24-06-1997 PL 286900 A1 02-12-1991 PT 95312 A , B 22-05-1997 SK 452390 A3 04-11-1998   |  |             | ZA       |                                       |                     |
| AU 642913 B2 04-11-1993 AU 6431890 A 18-04-1997 B6 61295 B2 30-04-1997 CA 2066248 A1 17-03-1991 CZ 9004523 A3 11-11-1998 DD 297647 A5 16-01-1992 DE 59005250 D1 11-05-1994 DK 418716 T3 02-05-1994 WO 9104252 A1 04-04-1991 EP 0418716 A1 27-03-1991 EF 0418716 A1 27-03-1991 ES 2052125 T3 01-07-1994 HR 940723 A1 30-06-1997 HU 60740 A2 28-10-1992 HU 208823 B 28-01-1994 HU 208823 B 28-01-1994 HU 210612 B3 29-05-1995 IE 903342 A1 10-04-1991 IL 95691 A 23-07-1996 JP 7030074 B 05-04-1995 JP 5502438 T 28-04-1993 KR 168432 B1 15-01-1999 LU 90949 A9 30-10-2002 MX 9203150 A1 01-07-1992 NO 921002 A 13-03-1992 NZ 235306 A 24-06-1997 PL 286900 A1 02-12-1991 SI 9011744 A , B 31-10-1997 SK 452390 A3 04-11-1998  | EP 0418716 A                                     | 27-03-1991  |          | 3931041 A1<br>103914 T                |                     |
| AU 6431890 A 18-04-1991 BG 61295 B2 30-04-1997 CA 2066248 A1 17-03-1991 CZ 9004523 A3 11-11-1998 DD 297647 A5 16-01-1992 DE 59005250 D1 11-05-1994 DK 418716 T3 02-05-1994 WO 9104252 A1 04-04-1991 EP 0418716 A1 27-03-1991 ES 2052125 T3 01-07-1994 HR 940723 A1 30-06-1997 HU 60740 A2 28-10-1997 HU 208823 B 28-01-1994 HU 210612 B3 29-05-1995 IE 903342 A1 10-04-1991 IL 95691 A 23-07-1996 JP 7030074 B 05-04-1995 JP 7030074 B 05-04-1995 JP 5502438 T 28-04-1993 KR 168432 B1 15-01-1999 LU 90949 A9 30-10-2002 MX 9203150 A1 01-07-1992 NO 921002 A 13-03-1992 NZ 235306 A 24-06-1997 PL 286900 A1 02-12-1991 PT 95312 A , B 22-05-1991 SI 9011744 A , B 31-10-1997 SK 452390 A3 04-11-1998  |  |             |          |                                       |                     |
| BG 61295 B2 30-04-1997 CA 2066248 A1 17-03-1991 CZ 9004523 A3 11-11-1998 DD 297647 A5 16-01-1992 DE 59005250 D1 11-05-1994 WO 9104252 A1 04-04-1991 EP 0418716 A1 27-03-1991 ES 2052125 T3 01-07-1994 HR 940723 A1 30-06-1997 HU 60740 A2 28-10-1992 HU 208823 B 28-01-1994 HU 210612 B3 29-05-1995 IE 903342 A1 10-04-1991 IL 95691 A 23-07-1996 JP 7030074 B 05-04-1995 JP 5502438 T 28-04-1993 KR 168432 B1 15-01-1999 LU 90949 A9 30-10-2002 MX 9203150 A1 01-07-1992 NZ 235306 A 24-06-1997 PL 286900 A1 02-12-1991 PT 95312 A , B 22-05-1991 SI 9011744 A , B 31-10-1997 SK 452390 A3 04-11-1998   |  |             |          |                                       |                     |
| CZ 9004523 A3 11-11-1998  DD 297647 A5 16-01-1992  DE 59005250 D1 11-05-1994  DK 418716 T3 02-05-1994  WO 9104252 A1 04-04-1991  EP 0418716 A1 27-03-1991  ES 2052125 T3 01-07-1994  HR 940723 A1 30-06-1997  HU 60740 A2 28-10-1992  HU 208823 B 28-01-1994  HU 210612 B3 29-05-1995  IE 903342 A1 10-04-1991  IL 95691 A 23-07-1996  JP 7030074 B 05-04-1995  JP 5502438 T 28-04-1993  KR 168432 B1 15-01-1999  LU 90949 A9 30-10-2002  MX 9203150 A1 01-07-1992  NO 921002 A 13-03-1992  NZ 235306 A 24-06-1997  PL 286900 A1 02-12-1991  PT 95312 A , B 22-05-1991  SI 9011744 A , B 31-10-1997  SK 452390 A3 04-11-1998   |  |             | BG       |                                       |                     |
| DD 297647 A5 16-01-1992 DE 59005250 D1 11-05-1994 DK 418716 T3 02-05-1994 WO 9104252 A1 04-04-1991 EP 0418716 A1 27-03-1991 ES 2052125 T3 01-07-1994 HR 940723 A1 30-06-1997 HU 60740 A2 28-10-1992 HU 208823 B 28-01-1994 HU 210612 B3 29-05-1995 IE 903342 A1 10-04-1991 IL 95691 A 23-07-1996 JP 7030074 B 05-04-1995 JP 5502438 T 28-04-1993 KR 168432 B1 15-01-1999 LU 90949 A9 30-10-2002 MX 9203150 A1 01-07-1992 NO 921002 A 13-03-1992 NZ 235306 A 24-06-1997 PL 286900 A1 02-12-1991 PT 95312 A B 22-05-1991 SI 9011744 A B 31-10-1997 SK 452390 A3 04-11-1998   |  |             |          |                                       |                     |
| DE 59005250 D1 11-05-1994 DK 418716 T3 02-05-1994 W0 9104252 A1 04-04-1991 EP 0418716 A1 27-03-1991 ES 2052125 T3 01-07-1994 HR 940723 A1 30-06-1997 HU 60740 A2 28-10-1992 HU 208823 B 28-01-1994 HU 210612 B3 29-05-1995 IE 903342 A1 10-04-1991 IL 95691 A 23-07-1996 JP 7030074 B 05-04-1995 JP 5502438 T 28-04-1993 KR 168432 B1 15-01-1999 LU 90949 A9 30-10-2002 MX 9203150 A1 01-07-1992 NO 921002 A 13-03-1992 NZ 235306 A 24-06-1997 PL 286900 A1 02-12-1991 PT 95312 A ,B 22-05-1991 SI 9011744 A ,B 31-10-1997 SK 452390 A3 04-11-1998   |  |             |          |                                       |                     |
| DK 418716 T3 02-05-1994 WO 9104252 A1 04-04-1991 EP 0418716 A1 27-03-1991 ES 2052125 T3 01-07-1994 HR 940723 A1 30-06-1997 HU 60740 A2 28-10-1992 HU 208823 B 28-01-1994 HU 210612 B3 29-05-1995 IE 903342 A1 10-04-1991 IL 95691 A 23-07-1996 JP 7030074 B 05-04-1995 JP 5502438 T 28-04-1993 KR 168432 B1 15-01-1999 LU 90949 A9 30-10-2002 MX 9203150 A1 01-07-1992 NO 921002 A 13-03-1992 NZ 235306 A 24-06-1997 PL 286900 A1 02-12-1991 PT 95312 A , B 22-05-1991 SI 9011744 A , B 31-10-1997 SK 452390 A3 04-11-1998   |  |             |          |                                       |                     |
| WO 9104252 A1 04-04-1991 EP 0418716 A1 27-03-1991 ES 2052125 T3 01-07-1994 HR 940723 A1 30-06-1997 HU 60740 A2 28-10-1992 HU 208823 B 28-01-1994 HU 210612 B3 29-05-1995 IE 903342 A1 10-04-1991 IL 95691 A 23-07-1996 JP 7030074 B 05-04-1995 JP 5502438 T 28-04-1993 KR 168432 B1 15-01-1999 LU 90949 A9 30-10-2002 MX 9203150 A1 01-07-1992 NO 921002 A 13-03-1992 NZ 235306 A 24-06-1997 PL 286900 A1 02-12-1991 PT 95312 A ,B 22-05-1991 SI 9011744 A ,B 31-10-1997 SK 452390 A3 04-11-1998   |  |             |          |                                       |                     |
| EP 0418716 A1 27-03-1991 ES 2052125 T3 01-07-1994 HR 940723 A1 30-06-1997 HU 60740 A2 28-10-1992 HU 208823 B 28-01-1994 HU 210612 B3 29-05-1995 IE 903342 A1 10-04-1991 IL 95691 A 23-07-1996 JP 7030074 B 05-04-1995 JP 5502438 T 28-04-1993 KR 168432 B1 15-01-1999 LU 90949 A9 30-10-2002 MX 9203150 A1 01-07-1992 NO 921002 A 13-03-1992 NZ 235306 A 24-06-1997 PL 286900 A1 02-12-1991 PT 95312 A ,B 22-05-1991 SI 9011744 A ,B 31-10-1997 SK 452390 A3 04-11-1998  |  |             |          |                                       |                     |
| ES 2052125 T3 01-07-1994 HR 940723 A1 30-06-1997 HU 60740 A2 28-10-1992 HU 208823 B 28-01-1994 HU 210612 B3 29-05-1995 IE 903342 A1 10-04-1991 IL 95691 A 23-07-1996 JP 7030074 B 05-04-1995 JP 5502438 T 28-04-1993 KR 168432 B1 15-01-1999 LU 90949 A9 30-10-2002 MX 9203150 A1 01-07-1992 NO 921002 A 13-03-1992 NZ 235306 A 24-06-1997 PL 286900 A1 02-12-1991 PT 95312 A ,B 22-05-1991 SI 9011744 A ,B 31-10-1997 SK 452390 A3 04-11-1998   |  |             |          |                                       |                     |
| HU 60740 A2 28-10-1992 HU 208823 B 28-01-1994 HU 210612 B3 29-05-1995 IE 903342 A1 10-04-1991 IL 95691 A 23-07-1996 JP 7030074 B 05-04-1995 JP 5502438 T 28-04-1993 KR 168432 B1 15-01-1999 LU 90949 A9 30-10-2002 MX 9203150 A1 01-07-1992 NO 921002 A 13-03-1992 NZ 235306 A 24-06-1997 PL 286900 A1 02-12-1991 PT 95312 A ,B 22-05-1991 SI 9011744 A ,B 31-10-1997 SK 452390 A3 04-11-1998  |  |             | ES       | 2052125 T3                            |                     |
| HU 208823 B 28-01-1994 HU 210612 B3 29-05-1995 IE 903342 A1 10-04-1991 IL 95691 A 23-07-1996 JP 7030074 B 05-04-1995 JP 5502438 T 28-04-1993 KR 168432 B1 15-01-1999 LU 90949 A9 30-10-2002 MX 9203150 A1 01-07-1992 NO 921002 A 13-03-1992 NZ 235306 A 24-06-1997 PL 286900 A1 02-12-1991 PT 95312 A ,B 22-05-1991 SI 9011744 A ,B 31-10-1997 SK 452390 A3 04-11-1998   |  |             |          |                                       |                     |
| HU 210612 B3 29-05-1995 IE 903342 A1 10-04-1991 IL 95691 A 23-07-1996 JP 7030074 B 05-04-1995 JP 5502438 T 28-04-1993 KR 168432 B1 15-01-1999 LU 90949 A9 30-10-2002 MX 9203150 A1 01-07-1992 NO 921002 A 13-03-1992 NZ 235306 A 24-06-1997 PL 286900 A1 02-12-1991 PT 95312 A ,B 22-05-1991 SI 9011744 A ,B 31-10-1997 SK 452390 A3 04-11-1998  |  |             |          |                                       |                     |
| IE 903342 A1 10-04-1991 IL 95691 A 23-07-1996 JP 7030074 B 05-04-1995 JP 5502438 T 28-04-1993 KR 168432 B1 15-01-1999 LU 90949 A9 30-10-2002 MX 9203150 A1 01-07-1992 NO 921002 A 13-03-1992 NZ 235306 A 24-06-1997 PL 286900 A1 02-12-1991 PT 95312 A ,B 22-05-1991 SI 9011744 A ,B 31-10-1997 SK 452390 A3 04-11-1998  |  |             |          |                                       |                     |
| IL 95691 A 23-07-1996  JP 7030074 B 05-04-1995  JP 5502438 T 28-04-1993  KR 168432 B1 15-01-1999  LU 90949 A9 30-10-2002  MX 9203150 A1 01-07-1992  NO 921002 A 13-03-1992  NZ 235306 A 24-06-1997  PL 286900 A1 02-12-1991  PT 95312 A B 22-05-1991  SI 9011744 A B 31-10-1997  SK 452390 A3 04-11-1998   |  |             |          | 210012 B3                             |                     |
| JP 7030074 B 05-04-1995 JP 5502438 T 28-04-1993 KR 168432 B1 15-01-1999 LU 90949 A9 30-10-2002 MX 9203150 A1 01-07-1992 NO 921002 A 13-03-1992 NZ 235306 A 24-06-1997 PL 286900 A1 02-12-1991 PT 95312 A ,B 22-05-1991 SI 9011744 A ,B 31-10-1997 SK 452390 A3 04-11-1998  |  |             |          |                                       |                     |
| JP 5502438 T 28-04-1993 KR 168432 B1 15-01-1999 LU 90949 A9 30-10-2002 MX 9203150 A1 01-07-1992 NO 921002 A 13-03-1992 NZ 235306 A 24-06-1997 PL 286900 A1 02-12-1991 PT 95312 A ,B 22-05-1991 SI 9011744 A ,B 31-10-1997 SK 452390 A3 04-11-1998  |  |             |          |                                       |                     |
| KR 168432 B1 15-01-1999 LU 90949 A9 30-10-2002 MX 9203150 A1 01-07-1992 NO 921002 A 13-03-1992 NZ 235306 A 24-06-1997 PL 286900 A1 02-12-1991 PT 95312 A ,B 22-05-1991 SI 9011744 A ,B 31-10-1997 SK 452390 A3 04-11-1998  |  |             |          | 5502438 T                             |                     |
| MX 9203150 A1 01-07-1992 N0 921002 A 13-03-1992 NZ 235306 A 24-06-1997 PL 286900 A1 02-12-1991 PT 95312 A ,B 22-05-1991 SI 9011744 A ,B 31-10-1997 SK 452390 A3 04-11-1998   |  |             |          |                                       | 15-01-1999          |
| NO 921002 A 13-03-1992 NZ 235306 A 24-06-1997 PL 286900 A1 02-12-1991 PT 95312 A ,B 22-05-1991 SI 9011744 A ,B 31-10-1997 SK 452390 A3 04-11-1998  |  |             |          |                                       |                     |
| NZ 235306 A 24-06-1997 PL 286900 A1 02-12-1991 PT 95312 A ,B 22-05-1991 SI 9011744 A ,B 31-10-1997 SK 452390 A3 04-11-1998   |  |             |          |                                       |                     |
| PL 286900 A1 02-12-1991<br>PT 95312 A ,B 22-05-1991<br>SI 9011744 A ,B 31-10-1997<br>SK 452390 A3 04-11-1998   |  |             |          |                                       |                     |
| PT 95312 A ,B 22-05-1991<br>SI 9011744 A ,B 31-10-1997<br>SK 452390 A3 04-11-1998  |  |             |          |                                       |                     |
| SI 9011744 A ,B 31-10-1997<br>SK 452390 A3 04-11-1998  |  |             |          |                                       |                     |
| SK 452390 A3 04-11-1998  |  |             |          | 9011744 A ,B                          |                     |
|  |  |             | SK       | 452390 A3                             |                     |
| m HCT/ISA/210 (palent family ennex) (July 1992)  | om PCT/ISA/210 (patent family ennex) (July 1992) |             |          |                                       |                     |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

Internatio pplication No
PCT/EP 02/14756

| Patent document<br>cited in search report |       | Publication<br>date |                      | Patent family member(s)                      |         | Publication date                                     |
|---|-------|---------------------|----------------------|--|---------|--|
| EP 0418716                                | Α     |                     | RU<br>US<br>ZA       | 2073677<br>5610163<br>9007338                | Α       | 20-02-1997<br>11-03-1997<br>26-08-1992               |
| DE 10064816                               | A<br> | 27-06-2002          | DE<br>WO<br>US       | 10064816<br>02051840<br>2002133010           | A1      | 27-06-2002<br>04-07-2002<br>19-09-2002               |
| DE 10050995                               | A     | 18-04-2002          | DE<br>AU<br>WO<br>US | 10050995<br>1397702<br>0232898<br>2002119991 | A<br>A2 | 18-04-2002<br>29-04-2002<br>25-04-2002<br>29-08-2002 |
| DE 10050994                               | A     | 18-04-2002          | DE<br>AU<br>WO<br>US | 10050994<br>1397502<br>0232899<br>2002115680 | A<br>A1 | 18-04-2002<br>29-04-2002<br>25-04-2002<br>22-08-2002 |



Internations Aktenzelohen PCT/EP 02/14756

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 C07D451/10

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchlerter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole )  $IPK \ 7 \ C07D$ 

Recherchlerte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchlerten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

| SENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN  | <del></del>  |
|---|--|
| Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Telle  | Betr. Anspruch Nr.   |
| WO 92 16528 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT;<br>BOEHRINGER INGELHEIM KG (DE))<br>1. Oktober 1992 (1992-10-01)<br>1n der Anmeldung erwähnt<br>Ansprüche 1,10   | 1,9  |
| EP 0 418 716 A (BOEHRINGER INGELHEIM KG;<br>BOEHRINGER INGELHEIM INT (DE))<br>27. März 1991 (1991–03–27)<br>in der Anmeldung erwähnt<br>Anspruch 10   | 1  |
| DE 100 64 816 A (BOEHRINGER INGELHEIM<br>PHARMA) 27. Juni 2002 (2002-06-27)<br>Ansprüche 1,5,10<br>   | 1,9  |
| Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :  Itlichung, die den alligemeinen Stand der Technik definiert, ocht als besonders bedeutsam anzusehen ist Dokument, das jedoch erst am oder nach dem Internationalen Bedautum veröffentlicht worden ist tilchung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft ersen zu lessen, oder durch die das Veröffentlichungszatum einer nirn Recherchenbericht genamnten Veröffentlichung belegt werden in Prioritätsanspruch zweifelhaft ersen in Irn Recherchenbericht genamnten Veröffentlichung belegt werden in Prioritätsen der die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie Dint)  Weröffentlichung von besonderer Bedeutkann nicht als auf erfinderischer Tätigkt werden, wenn die Veröffentlichung unter die des Verbirfentlichung und dieser Verbirfentlichung und veröffentlichung die gefinderischer Tätigkt werden, wenn die Veröffentlichung unter die des Verbirfentlichung und dieser Verbirditlichung eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht | I worden ist und mit der<br>r zum Verständnis des der<br>oder der ihr zugrundellegenden<br>ittung: die beanspruchte Erfindun<br>chtei werden<br>ittung: die beanspruchte Erfindun<br>eit beruhend betrachtet<br>einer oder mehreren anderen<br>Verbindung gebracht wird und  |
|   | WO 92 16528 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT; BOEHRINGER INGELHEIM KG (DE))  1. Oktober 1992 (1992–10–01) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1,10  EP 0 418 716 A (BOEHRINGER INGELHEIM KG; BOEHRINGER INGELHEIM INT (DE)) 27. März 1991 (1991–03–27) in der Anmeldung erwähnt Anspruch 10  DE 100 64 816 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA) 27. Juni 2002 (2002–06–27) Ansprüche 1,5,10  ————  Tächung die den allgemeinen Stand der Technik definiert, ott als besonders bedotuten Stand der Technik definiert, ott als Desonders bedotung der Bedet statum veröffentlicht worden ist illchung, die gestynet ist, einen Prioritätsanspruch zweiteihaft ers na lessen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer in Im Recherchenbericht igenamien Veröffentlichung beliegt werden ist veröffentlichung von besonderer Bedet kann nicht als ut erfinderischer Tätigkeit bernhend betra veröffentlichung own besonderer Bedet kann nicht als ut erfinderischer Tätigkeit verinen wen die Veröffentlichung om besonderer Bedet kann nicht als ut erfinderischer Tätigkeit verinen wen die Veröffentlichung om besonderer Bedet kann nicht als ut erfinderischer Tätigkeit verinen wen die Veröffentlichung om besonderer Bedet kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit verinen wen die Veröffentlichung om besonderer Bedet kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit verinen wen die Veröffentlichung om besonderer Bedet kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit verinen wen die Veröffentlichung om besonderer Bedet kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit verinen wen die Veröffentlichung mit veröffentlichung om besonderen Bedet kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit verinen wen die Veröffentlichung mit veröffentlichung om besonderen Bedet kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit verinen wen die Veröffentlichung mit veröffentlichung verinen wen die Veröffentlichung verinen we |

19/05/2003

Bevollmächtigter Bedlensteter

Hass, C

Absendedatum des Internationalen Recherchenberichts

Formblatt PCT/ISA/210 (Blatt 2) (Juli 1992)

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentami, P.B. 5818 Patentiaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016

30. April 2003

# INTERNATIONALEP BECHERCHENBERICHT

Internation Aktenzelohen
PCT/EP 02/14756

|            |  | PCT/EP 0    | 2/14/56            |
|------------|--|-------------|--------------------|
|            | ung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN  |             |                    |
| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweil erforderlich unter Angabe der in Betracht komme   | enden Telle | Betr. Anspruch Nr. |
| A,P        | DE 100 50 995 A (BOEHRINGER INGELHEIM<br>PHARMA) 18. April 2002 (2002-04-18)<br>Ansprüche 1,12   |             | 1,9                |
| A,P        | DE 100 50 994 A (BOEHRINGER INGELHEIM<br>PHARMA) 18. April 2002 (2002-04-18)<br>Ansprüche 1,11   |             | 1,9                |
| A          | CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 95, no. 14, 5. Oktober 1981 (1981-10-05) Columbus, Ohio, US; abstract no. 121207t, Seite 376; XP002239795 Zusammenfassung & D. R. HEIDEMANN: J. PHARM. SCI., Bd. 70, Nr. 7, 1981, Seiten 820-2, |             | 1                  |
| A          | M. WINDHOLZ (ED.) ET AL.: "THE MERCK INDEX, tenth edition" 1983 , MERCK & CO., INC. , RAHWAY, N. J., US XP002239794 page 1142, no. 7824  |             | 9                  |
|            | . <del></del>  |             |                    |
|            |  |             |                    |
|            |  |             |                    |
|            | ·  |             |                    |
|            |  |             |                    |
|            |  |             |                    |
|            |  |             |                    |
|            |  |             |                    |
|            |  |             |                    |

Formblatt PCT/ISA/210 (Fortsatzung von Blatt 2) (Juli 1992)

# INTERNATIONALER SCHERCHENBERICHT Angaben zu Veröffentlichungen, die zur seiben Patentfamilie gehören

Internation Aktenzeichen PCT/EP 02/14756

| Im Recherchenbericht<br>angeführtes Patentdokument |         | nt | Datum der<br>Veröffentlichung |  | Mitgiled(er) der<br>Patentfamilie   | Datum der<br>Veröffentlichung  |
|--|---------|----|-------------------------------|--|---|--|
| WO   | 9216528 | A  | 01-10-1992                    | DE   | 4108393 A1  | 17-09-1992   |
|  |         |    |                               | AT   | 202778 T  | 15-07-2001   |
|  |         |    |                               | AU   | 662128 B2   | 24-08-1995   |
|  |         |    |                               | ΑU   | 1345792 A   | 21-10-1992   |
|  |         |    |                               | CA   | 2105575 A1  | 16-09-1992   |
|  |         |    |                               | CZ   | 9301917 A3  | 18-05-1994   |
|  |         |    |                               | DE   | 59209907 D1   | 09-08-2001   |
|  |         |    |                               | DK   | 579615 T3   | 17-09-2001   |
| •  |         |    |                               | WO   | 9216528 A1  | 01-10-1992   |
|  |         |    |                               | EP   | 0579615 A1  | 26-01-1994   |
|  |         |    |                               | ES   | 2160577 T3  | 16-11-2001   |
|  |         |    |                               | FI   | 934000 A  | 13-09-1993   |
|  |         |    |                               | GR   | 3036792 T3  | 31-01-2002   |
|  |         |    |                               | ĤÜ   | 65132 A2  | 28-04-1994   |
|  |         |    |                               | ΪĒ   | 920815 A1   | 23-09-1992   |
|  |         |    |                               | ĪĹ   | 101225 A  | 14-05-1996   |
|  |         |    |                               | ĴΡ   | 3352684 B2  | 03-12-2002   |
|  |         |    |                               | ĴΡ   | 6505718 T   | 30-06-1994   |
|  |         |    |                               | MX   | 9201139 A1  | 01-10-1992   |
|  |         |    |                               | NO   | 933274 A  | 12-11-1993   |
|  |         |    |                               | NZ   | 241961 A  | 26-07-1995   |
|  |         |    |                               | PL   | 179673 B1   | 31-10-2000   |
|  |         |    |                               | PΤ   | 100234 A ,B   | 30-07-1993   |
|  |         | •  | •                             | SG   | 43037 A1  | 17-10-1997   |
|  |         |    |                               | SK   | 94993 A3  | 06-04-1994   |
|  |         |    |                               | ÜS   | 5654314 A   | 05-08-1997   |
|  |         |    |                               | ZA   | 9201875 A   | 13-09-1993   |
|  |         |    |                               | AT<br>AU<br>BG<br>CA<br>CZ<br>DD<br>DE<br>DK<br>WO | 103914 T<br>642913 B2<br>6431890 A<br>61295 B2<br>2066248 A1<br>9004523 A3<br>297647 A5<br>59005250 D1<br>418716 T3<br>9104252 A1 | 15-04-1994<br>04-11-1993<br>18-04-1991<br>30-04-1997<br>17-03-1991<br>11-11-1998<br>16-01-1992<br>11-05-1994<br>02-05-1994<br>04-04-1991 |
|  |         |    |                               |  |   | 27-03-1991   |
|  |         |    |                               | EP<br>ES   | 0418716 A1<br>2052125 T3  | 01-07-1991   |
|  | •       |    |                               | HR   | 940723 A1   | 30-06-1997   |
|  |         |    |                               | HU   | 60740 A2  | 28-10-1992   |
|  |         |    |                               | HU   | 208823 B  | 28-10-1992   |
|  |         |    |                               | HU   | 210612 B3   | 29-05-1995   |
|  |         |    |                               | IE   | 903342 A1   | 10-04-1991   |
|  |         |    |                               | ΪĹ   | 95691 A   | 23-07-1996   |
|  |         |    |                               | JP   | 7030074 B   | 05-04-1995   |
|  |         |    |                               | JP   | 5502438 T   | 28-04-1993   |
|  |         |    |                               | KR   | 168432 B1   | 28-04-1993<br>15-01-1999   |
|  |         |    |                               |  | 90949 A9  | 30-10-2002   |
|  |         |    |                               | LU   | 90949 A9<br>9203150 A1  |  |
|  |         |    |                               | MX   |   | 01-07-1992   |
|  |         |    |                               | NO   | 921002 A  | 13-03-1992   |
|  |         |    |                               | NZ   | 235306 A<br>286900 A1   | 24-06-1997<br>02-12-1991   |
|  | •       |    |                               | PL   |   |  |
|  |         |    |                               | PΤ   | 95312 A ,B  | 22-05-1991   |
|  |         |    | •                             |  | 0011744 A D   | 21_10_1007   |
|  |         |    | ·                             | SI<br>SK   | 9011744 A ,B<br>452390 A3   | 31-10-1997<br>04-11-1998   |

### INTERNATIONALER PACHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

thtemation Aktenzeichen
PCT/EP 02/14756

| im Recherchenbericht<br>angeführtes Patentdokument |   | Datum der<br>Veröffentlichung | Mitglied(er) der<br>Patentfamilie |  |         | Datum der<br>Veröffentlichung                        |
|--|---|-------------------------------|-----------------------------------|--|---------|--|
| EP 0418716   | A |                               | RU<br>US<br>ZA                    | 2073677<br>5610163<br>9007338                | A       | 20-02-1997<br>11-03-1997<br>26-08-1992               |
| DE 10064816  | A | 27-06-2002                    | DE<br>WO<br>US                    | 10064816<br>02051840<br>2002133010           | A1      | 27-06-2002<br>04-07-2002<br>19-09-2002               |
| DE 10050995  |   | 18-04-2002                    | DE<br>AU<br>WO<br>US              | 10050995<br>1397702<br>0232898<br>2002119991 | A<br>A2 | 18-04-2002<br>29-04-2002<br>25-04-2002<br>29-08-2002 |
| DE 10050994  | A | 18-04-2002                    | DE<br>AU<br>WO<br>US              | 10050994<br>1397502<br>0232899<br>2002115680 | A<br>A1 | 18-04-2002<br>29-04-2002<br>25-04-2002<br>22-08-2002 |

# This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning Operations and is not part of the Official Record

# BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

| Defects in the images include but are not limited to the items checked: |
|---|
| ☐ BLACK BORDERS   |
| IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES                                   |
| ☐ FADED TEXT OR DRAWING   |
| ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING                                  |
| ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES   |
| ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS                                  |
| ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS  |
| LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT                                     |
| ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY                 |
| ☐ OTHER:  |

# IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.